

Année 1968

N°
951

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

DAYRAS Michèle

Née le 20-4-1938 à Paris 14^{ème}

Externe des Hôpitaux de Paris - Interne des Hôpitaux de Lille

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19____

Lésions et désordres intestinaux dus à
la chimiothérapie des cancers viscéraux

Président : Monsieur le Professeur CORNET

A. C. E. M. L. SERVICE POLYCOPIE
PLACE DE VERDUN
LILLE 5^e

Année 1968

N° _____

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

DAYRAS Michèle

Née le 20-4-1938 à Paris 14ème

Externe des Hôpitaux de Paris - Interne des Hôpitaux de Lille

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19__

LESIONS ET DESORDRES INTESTINAUX DUS A
LA CHIMIOThERAPIE DES CANCERS VISCERAUX

Président : Monsieur le Professeur CORNET

A.C.E.M.L. Service Polycopie
Place de Verdun
LILLE 5°



UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY
LEIDEN, THE NETHERLANDS

LEIDEN, THE NETHERLANDS
UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY

LEIDEN, THE NETHERLANDS
UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY

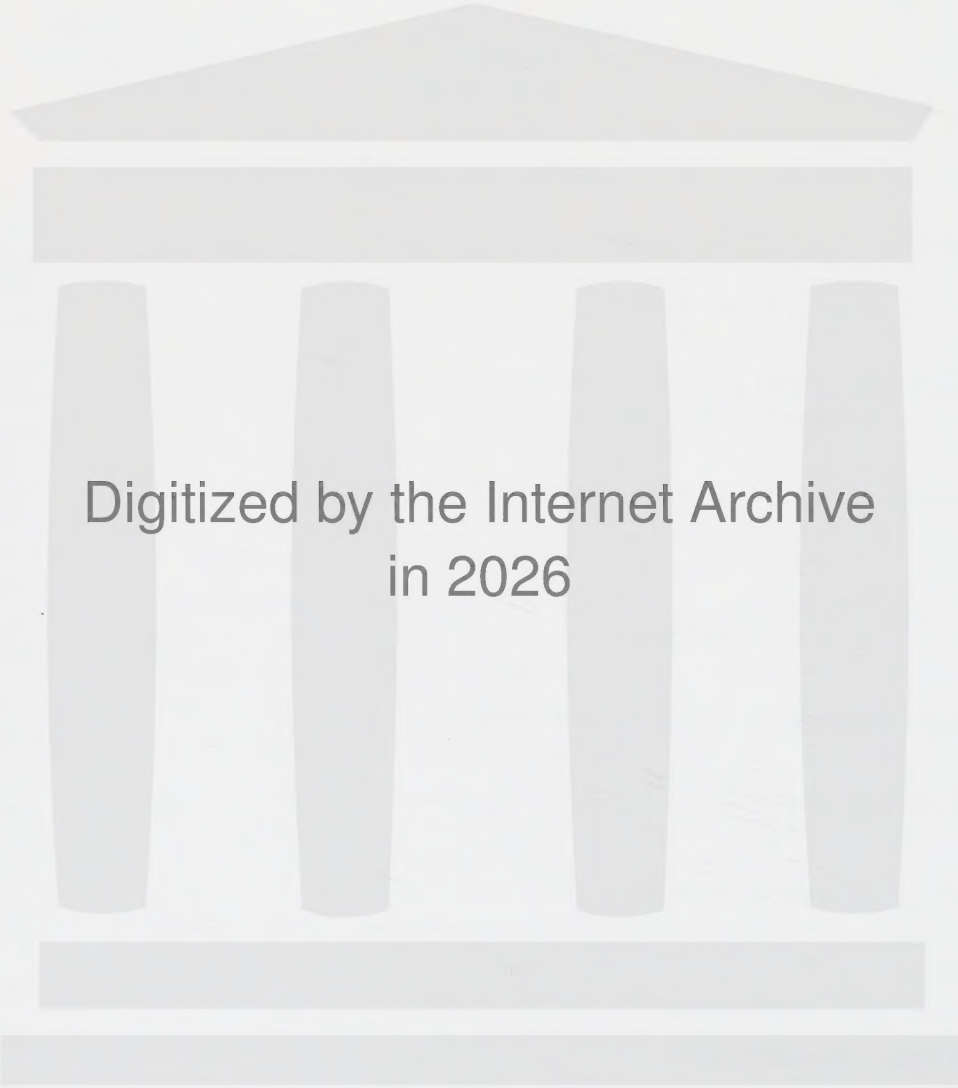
PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1er ASSESSEUR Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES.

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
A titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
A titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie Médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
A titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
- -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
A titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS
A titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
A titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0019

Pathologie expérimentale comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARJETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B - CHAIRES DES SCIENCES CLINIQUES

1° Médecine

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	FAUVERT (R.)
Hygiène et Médecine Préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
-	BRICAIRE (H.)
-	CORNET (A.)
-	HOUSSET (E.)
-	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
-	BOUR (H.)
-	BROCARD (H.)
-	CAROLI (J.)
-	FACQUET (J.)
-	LAMBLING (A.)
-	LAUNAY (Cl.)
-	PAYET (M.)
-	PERRAULT (M.)
-	SIGUIER (F.)
-	WORMS (R.)
-	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Clinique :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ...	MOLLARET (P.)	
A titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
A titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
A titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)..	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
A titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)	
- - - 	BOUSSER (J.)	
- - - 	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	- 	CONTE (M.)
- 	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)....	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière).....	BOUVRAIN (Y.)	
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)	
- - (Rothschild).....	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des mala- dies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker).....	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
- - 	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)....	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique Médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de Pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de Pédiatrie et de puériculture (Saint- Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau).	LAPLANE (R.)	
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)	
Clinique de pneumo-phitisiologie (Laennec)	BROUET (G.)	
à titre personnel	KREIS (B.)	
- - 	MEYER (A.)	

Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
-	TUBIANA (M.)
-	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2° Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy).....	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BREHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	-	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)	
- - - (Saint-Louis) ...	DEBEYRE (J.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		
	Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
	Foch	PADOVANI P.
	Beaujon	CAUCHOIX J.
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)..	JUDET (R.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique		
(Enfants-Malades)	FEVRE (M.)	
à titre personnel	CHIGOT (P.L.)	

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	DUBOST (CH.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
- -	GONNARD (P.)
- -	NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BESSIS (M.)
-	BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	BLANCHER (G.)
-	CORE-HURST (Me L.)
Médecine légale	CECCAL (P.)
- -	HADENGUE (A.)
- -	FOURNIER (E.)
Médecine Générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
- -	GREMY (F.)
- -	PELLERIN (P.)
Physiologie	DURAND (J.)
-	GIRARD (Fr.)
-	HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Me A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D - PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	MM. RUDLER (J.) Pr.s.ch.
-------------------------------	--------------------------------

E - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	
Conservateur du Musée d'Histoire de la	
Médecine	M. le Dr HAHN (A.)
Conservateurs	Me FORGET (F.) Melles DUMAITRE (P.) LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Me CONTET (J.) Melles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

A Monsieur le Professeur CORNET,

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et a bien
voulu me faire l'honneur d'en accepter la présidence.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance
et l'assurance de mon respectueux dévouement.*

A Monsieur le Professeur ISRAEL,

*Dont les dossiers m'ont permis en grande partie
de faire ce travail.*

A Monsieur le Professeur RENAUD,

Dont les conseils judicieux m'ont été très utiles.

A Madame le Docteur F. CARNOT-MANUEL

*Dont l'aide m'a été très précieuse au cours de
l'élaboration de cette thèse.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris,

Dr ALBOT - Pr CACHIN - Pr CATHALA - Pr CHERIGIE

Pr CORNET - Pr HOUDARD Cl. - Dr H. LE BRIGAND - Pr LEMAIRE.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Lille,

Pr DEMAILLE - Pr DRIESSENS - Pr FABREGOULE.

A mes Parents,

*En témoignage de ma profonde affection et de
ma reconnaissance pour les nombreux sacrifices qu'ils se sont
imposés.*

A ma Famille.

A tous mes Amis.

INTRODUCTION

-0-

Si les cytostatiques ont changé le visage de la chimiothérapie moderne, ces substances pharmacologiques occasionnent, à côté de leur grande activité, des effets secondaires certains, que chacun doit connaître afin d'essayer de les prévenir ou de les amoindrir.

Dans le traitement d'états graves, ces substances sont employées fréquemment à des doses telles que, souvent, on observe une augmentation nette de leur toxicité. Seule une connaissance solide et fondée de leurs qualités pharmacodynamiques, et par conséquent de leurs actions, peut conduire au succès thérapeutique.

L'activité d'un cytostatique n'est effective que lorsqu'il détruit électivement les cellules tumorales, c'est-à-dire sans détruire en même temps celles des tissus sains. Mais ces conditions n'ont pas été remplies jusqu'ici, car toutes les substances cytostatiques connues jusqu'à ce jour sont non spécifiques et elles s'attaquent sans distinction aucune à tous les tissus en voie de prolifération. La chimiothérapie est par suite très aléatoire du fait de ce manque de sélectivité envers les cellules tumorales, et, de plus, les effets secondaires toxiques empêchent un large emploi de ces médicaments.

Ces effets secondaires dépendent d'une part de l'étendue de l'action thérapeutique du cytostatique, et, d'autre part, de la vitesse de prolifération et de construction de chaque tissu.

C'est ainsi que le tractus gastro-intestinal, le système hématopoiétique, et les glandes endocrines sont menacées par l'emploi de ces substances.

Dans le cadre des effets secondaires gastro-duodénaux, nous étudierons uniquement ceux limités au duodénum, à l'intestin grêle et au côlon ; en effet, les lésions gastriques augmentant en fréquence avec l'âge, et étant imputables à des infections variées et nombreuses, nous n'envisagerons pas cet aspect du problème.

HISTORIQUE

-0-

I - RADIOTHERAPIE ET CURITHERAPIE

Dans le domaine des radiations, les applications thérapeutiques suivent de près la découverte des rayons X par ROENTGEN en 1895 et celles de la radio-activité et des corps radioactifs par BECQUEREL en 1896 et par M. et Mme CURIE en 1898.

A - En ce qui concerne les rayons X

- Dès 1896, SCHIFF et FREUND les utilisent dans le traitement de l'hypertrichose et DESPAIGNE dans celui des tumeurs profondes ;
- HOLZKNECHT, SABOURAUD et NOIRE, BORDIER (1902) nous apprennent à mesurer les doses de rayons X données à la peau, et à rendre ainsi possibles les dosages en roentgenthérapie, tandis que PERTHES (1906) introduit l'image de la filtration. Si dès 1896 : HAWKER attribue les brûlures consécutives à l'emploi des rayons X aux radiations elles-mêmes, SCHONBERG, BERGONIE et TRIBONDEAU (1904), REGAUD et BLANC (1906), HALBERSTAEDTER posent les lois de la radiosensibilité ; SENU signale l'action de la roentgenthérapie sur la rate des leucémiques ;
- HEINECKE, AUBERTIN et BEAUJARD constatent l'existence de modifications provoquées par les rayons sur les globules rouges et blancs et de là découle le traitement des maladies du sang ;
- WILLIAMS et PUSUY traitent les adénites tuberculeuses ; WILLIAMS la maladie de Graves Basedow (1902) ;

- FREUND et BABINSKI, CHARPENTIER, DELHERM
la sciatique ;
- WILLIAMS J. MORTON, FOVEAU DE COURMELLES,
BECLERE le fibrome ;
- BECLERE les tumeurs hypophysaires, etc...

B - Quant aux corps radio-actifs

ils ont été utilisés en thérapeutique dès leur découverte : en particulier par DANLOS, DARIER, POZZI, DOMINICI, ZIMMERN en France, tandis que les travaux d'ALBE en Amérique et de SREBEL en Allemagne sont à peu près contemporains. Ensuite, viennent les travaux de WICKHAM et DEGRAIS sur la peau ; de SOUPAULT sur les articulations ; d'LOUDIN et VERCHERE en gynécologie ; de FOVEAU, RAYMOND, FOUCHARD, Mme FABRE en neurologie.

Jusqu'à la fin de la dernière guerre mondiale, la radiothérapie s'était limitée à l'emploi des rayonnements de basse ou de moyenne énergie et des radio-éléments naturels comme le radium.

L'industrie atomique a, depuis 1945, mis à la disposition des médecins de nombreux radio-éléments artificiels et des rayonnements de haute énergie pouvant atteindre plusieurs dizaines de Mev. La pratique de la radiothérapie s'en est trouvée profondément modifiée.

II - CHIMIOTHERAPIE

A - Les agents alkylants

L'idée d'utiliser des agents alcoylants pour traiter le cancer résulte de l'observation des effets pathologiques des gaz de combat :

- En 1917 : on avait observé l'action dépressive sur la moelle osseuse du "gaz moutarde" au soufre ;
- En 1940 : lorsque l'on a étudié l'action physiologique des nouveaux gaz, les "moutardes" à l'azote, on a découvert qu'ils avaient une action très accentuée sur le tissu hématopoiétique de la moelle osseuse et, de ce fait, sur le sang circulant. Peu après, on a commencé à essayer ces produits pour traiter les maladies néoplasiques des organes hématopoiétiques.

Le premier dérivé azoté avait été préparé par WARD en 1935. Depuis, de nombreuses moutardes ont été synthétisées comme la cariolysine, etc...

Ces composés sont toxiques pour les tissus qui possèdent une grande activité mitotique comme la muqueuse intestinale et la moelle osseuse.

Aussi a-t-on cherché à diminuer leur toxicité sans altérer leur activité anticancéreuse : chloramino-phène, myleran.

- Des analogies de structure chimique ont conduit à étudier d'autres groupes de composés tels que les éthylènes-imines : TEM, TEPA, BEP, E₃₉ et les diépoxydes.

- On a également mis au point une quatrième série de composés ayant des propriétés chimiques semblables : les esters de dimethane sulfonyl dont dérive le busulfan.

B - Les antimétabolites

Cependant que l'on étudiait les possibilités offertes par les agents alcoylants, les travaux se poursuivaient sur les antagonistes des purines et des pyrimidines : les antimétabolites.

Le premier essai thérapeutique a été celui de FARBER qui a utilisé l'Aminoptérine qui s'est révélée particulièrement active dans la leucémie aiguë de l'enfant.

Par la suite, on a découvert que l'améthoptérine avait certains avantages cliniques, et elle est aujourd'hui couramment employée.

On a réalisé la synthèse de quelques composés qui présentent une certaine analogie de structure : des résultats encourageants ont été obtenus avec plusieurs d'entre eux au cours d'essais cliniques. La 6 mercaptopurine, dont l'efficacité est particulièrement remarquable, est encore l'un des médicaments les plus utilisés pour traiter les leucémies aiguës.

Plus récemment, le 5 Fu et son désoxyriboside ont donné des résultats prometteurs au cours de larges essais cliniques.

Enfin, une nouvelle antipyridine : la 6 azauridine, a entraîné des résultats intéressants dans le traitement de la leucémie aiguë chez l'enfant et l'adulte.

C - Les alcaloïdes

- Les expériences de DUSTUI concernant l'action de la colchicine sur des tissus en état d'activité mitotique ont permis les recherches ultérieures sur les poisons mito-clasiques.

Depuis, l'activité de nombreux composés a été reconnue : dérivés de la colchicine, uréthanes, substances thio-
loprives, etc...

- C'est en 1955 que NOBLE, BEER et CUTTS ont observé l'action leucopéniant des extraits de la pervenche. Cette constatation a conduit alors à espérer trouver dans ces extraits une activité antimitotique et de nombreux alcaloïdes ont été ensuite isolés, dont vingt-quatre actuellement individualisés. Parmi ceux-ci, quatre présentent un effet antimitotique sur diverses tumeurs animales : la leurocristine, la vincaleucoblastine, la leurosine et la leurosidine.

Actuellement la découverte de facteurs antimitotiques s'oriente essentiellement vers la recherche de moyens de dénaturation des Acides Nucléiques et des Protéines. La chimiothérapie connaît une faveur particulière car aucune cellule n'échappe à l'action des antimétabolites.

GENERALITES

-0-

I - MODE D'ACTION DES ANTIMITOTIQUES

Ils agissent à trois niveaux différents qui sont :

- le renouvellement cellulaire,
- l'absorption intestinale,
- enfin, la circulation.

A - Le renouvellement cellulaire

Les agents antimitotiques donnent des lésions atrophiques en inhibant la reproduction cellulaire par perturbation de la synthèse des acides nucléiques.

B - L'absorption intestinale

Les médicaments anticancéreux peuvent avoir une action directe sur les activités métaboliques et enzymatiques à l'échelon cellulaire :

- soit par inhibition compétitive de certains enzymes tels les antifoliques ;
- soit par introduction d'un métabolite anormal bloquant les étapes ultérieures de la synthèse des acides nucléiques.

C - La circulation

Les drogues agissent également pour la plupart sur la microcirculation, indépendamment du débit global, entraînant des modifications de la distribution du sang capillaire et muqueux.

II - TOXICITE DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

Il n'existe, actuellement encore, aucun médicament antimitotique qui ne lèse les tissus sains ; aussi, cette chimiothérapie est-elle susceptible de déterminer des accidents digestifs extrêmement variés :

- tous les degrés sont possibles de la bénignité à la gravité ;
- ces accidents peuvent se voir à n'importe quel âge,
- et chez des sujets indemnes de toute tare antérieure.

A - Toxicité clinique

Les troubles cliniques secondaires au traitement antimitotique ont été bien étudiés à l'Institut Jules Bordet de 1960 à 1964 sur 394 patients atteints de cancer. Ces auteurs ont insisté sur plusieurs faits :

a) L'action des cytostatiques sur l'intestin se manifeste le plus souvent par de la diarrhée, essentiellement chez les malades traités par le T.E.M., l'endoxan et le 5 F.U. Dans le cas du 5 F.U., elle peut être grave et entraîner une deshydratation importante. Elle peut même s'accompagner d'hémorragies intestinales qui ont été décrites également par WONG et BENSON après fortes doses de F.U. chez les souris.

b) Certains symptômes n'apparaissent qu'avec des médicaments bien déterminés, en particulier la constipation que l'on constate lors de l'emploi de la Vincalcéoblastine ou de la Vincristine. Ces deux médicaments ayant une toxicité neurologique importante, on peut penser que l'atonie intestinale serait due à cette atteinte.

Des syndromes douloureux d'une très grande intensité s'accompagnant de constipation opiniâtre sont parfois observés chez des sujets traités avec ces produits, et posent, dans certains cas, de délicats problèmes chirurgicaux.

c) D'autres symptômes, plus rares, sont peu spécifiques du tube digestif et peuvent être probablement attribués à la toxicité sur les tissus hématopoïétiques expliquant moelena et apparition de sang rouge dans les selles.

Enfin, différents auteurs ont remarqué qu'il n'existait aucune corrélation entre la sévérité de ces manifestations cliniques intestinales et les altérations pathologiques microscopiques que nous allons étudier maintenant.

B - Toxicité histo-pathologique

a) Dans le cadre de la pathologie expérimentale, les études faites jusqu'à présent concernant la chimiothérapie ont été réalisées essentiellement par BASERGA qui a administré les produits à des souris et à des rats, parfois à des doses supra-léthales.

b) En pathologie humaine, les documents se limitent à des biopsies variées, qu'elles soient gastriques, jéjunales, rectales ou même coliques par orifice de colostomie.

Les comptes-rendus autopsiques sont rares, et ont été décrits de façon remarquable par SMITH et BOLANDE, SCHIRALDI, ANGARANO et MARANO.

Les différents résultats observés chez l'homme et chez l'animal ont ensuite été confrontés.

c) C'est ainsi que l'on a pu retenir de ces diverses études de nombreuses altérations pathologiques confirmant "l'atteinte élective des éléments épithéliaux". Nous emprunterons cette classification à l'article de Mrs DEMAILLE, etc... paru dans le Laval Médical.

- Troubles de la division cellulaire

- . Chez le rat et la souris, ils ont été analysés par BASERGA après injection d'une dose élevée unique d'antimitotiques :
 - . à la vingtième heure : grave altération des mitoses dans les cryptes des glandes de Lieberkhun ;
 - . entre quarante-huit et soixante-douze heures : le revêtement des villosités se nécrose à son tour, cette nécrose risquant de se compliquer de surinfection.
- . En pathologie humaine, ce blocage des mitoses a été également noté au niveau de la muqueuse par SCHIRALDI avec les cytostatiques, et par TRIER avec le méthotrexate.

- Troubles de la structure cellulaire

Ils sont polymorphes.

- . La cytomégalie : liée à un développement nucléocytoplasmique anormal, elle serait fréquente selon BASERGA.
- . Les images de vacuolisation dues à une dilatation des citernes ergatoplasmiques du Golgi et des mitochondries ; décrites par TRIER en microscopie électronique chez des malades ayant reçu du méthotrexate par voie intraveineuse et chez lesquels

des biopsies jéjunales et duodénales ont été pratiquées avant et dans les quatre-vingt-seize heures suivant le traitement ; elles sont rencontrées dans les cellules des villosités, des cryptes, dans les cellules mucipares et les cellules de Paneth.

- . Les inclusions, également décrites par TRIER : elles sont nucléocytoplasmiques. Constituées en partie de matériel nucléaire, elles correspondent également à des phénomènes dégénératifs intéressant mitochondries, matière cytoplasmique et réticulum endoplasmique, mais dont on ignore encore l'étiologie.
- . Nous ne ferons que signaler la dégénérescence graisseuse observée par MILLES et ses collaborateurs.
- . Pour insister sur les phénomènes de nécrose et de cytolysse avec desquamation des plans superficiels retrouvés dans les cas très évolués par MILLES, MUGGIA et SPIRO, chez certains malades ayant reçu du 5 F.U.

- Tissu intestitial

Ainsi que le décrivent MILLES, MUGGIA et SPIRO, ces altérations, d'un intérêt secondaire, répondent à des phénomènes d'oedème, de congestion, à une réaction à polynucléaires éosinophiles, parfois à de la sclérose.

d) Ainsi, au niveau du tube digestif, il existe une intrication des altérations produites :

- lésions destructrices altérant plus ou moins l'épithélium de revêtement.
- Paraissant toujours associées, on observe :
 - . des réactions inflammatoires,
 - . des phénomènes congestifs,
 - . et des phénomènes vasculaires.

Dans le cas de la chimiothérapie anticancéreuse, le caractère des lésions évoque une atteinte primitive du revêtement épithélial.

e) Evolution des lésions histo-pathologiques :

- L'évolution de ces lésions a été suivie tout particulièrement par MILLES, MUGGIA et SPIRO sur des biopsies successives. Elles apparaissent sous forme de foyers multiples, ayant tendance à diffuser à l'ensemble de la muqueuse, pour disparaître ensuite rapidement et totalement.

- Des variantes évolutives peuvent se voir ; elles pourraient être dues aux différences dans l'activité métabolique et dans la répartition du produit au sein des éléments.

- Ainsi que l'ont montré certains auteurs, ces altérations peuvent même simuler au cours de leur évolution l'aspect de "carcinome in situ".

- On aboutit finalement à une atrophie de la muqueuse mise en évidence par SCHIRALDI et MILLES, surtout nette à la base des cryptes, s'accompagnant à un stade plus évolué de nécrose superficielle ou d'hémorragies au contact des capillaires congestifs.

- En règle, ces lésions ne laissent pas de traces, permettant de comprendre que, macroscopiquement, la muqueuse ait un aspect pratiquement normal.

f) Il a également été démontré que les chimiothérapies capables d'agir sur les cellules cancéreuses, pouvaient aussi exercer une action ambiguë sur les cellules formatrices d'anticorps par lesquelles l'organisme peut envisager de se défendre contre l'affection maligne.

Faudra-t-il limiter ces traitements très agressifs, dans l'espoir de protéger des cellules utiles à la défense de l'organisme ?

g) Enfin, aujourd'hui encore, on discute une éventuelle action cancérigène de ces traitements.

- D'une part, on constate que les mécanismes qui conduisent aux lésions dysplasiques paraissent être semblables à ceux par lesquels se manifestent les phénomènes de polyploïdie cellulaire et d'hyperchromatie nucléaire à partir desquels le cytologiste pose généralement les diagnostics de lésions malignes.

- D'autre part, les résultats des diverses expérimentations ne sont pas totalement concordants et les quelques cas d'observation clinique, n'ont pu éliminer la possibilité d'une association "causale" de deux processus morbides malins se succédant dans le temps.

EXPERIENCES PERSONNELLES

-0-

Notre étude a porté sur 71 observations de patients atteints de cancers.

- chez 2 de ces malades, nous avons pratiqué des biopsies intestinales ;
- les 68 autres ont été autopsiés ;
- l'un d'eux à eu une biopsie de son vivant et a été autopsié.

Nous allons classer, en des tableaux schématiques, ces diverses observations, en nous laissant le soin dans un chapitre ultérieur de développer les caractères histopathologiques recueillis dans dix d'entre elles.

Dans les tableaux qui suivent, les doses thérapeutiques sont données en milligrammes. (Les chiffres entre parenthèses correspondent aux doses partielles ayant entraîné des troubles digestifs).

La chimiothérapie instituée a consisté en divers médicaments, dont la présentation et la posologie les plus courantes sont celles indiquées ci-après :

- Caryolysine ("caryo")
ampoule à 10 mg
Dose usuelle (D.U.) = 2 mg, 3 fois par semaine.
- Méthotrexate ("métho")
Comprimé à 2,5 mg
ampoule à 5 mg
D.U. = 1 comprimé ou 1 ampoule par jour.
- Velbé (VLB)
flacon de 10 mg
D.U. = 5 mg par semaine.

- Purinéthol ("puri")
Comprimé à 50 mg
D.U. = 1 comprimé par jour
- Natulan ("nat")
Capsule à 50 mg
D.U. = 2 capsules par jour.
- Endoxan ("end")
ampoule à 100 et 200 mg
D.U. = 1 ampoule I.V. 3 fois par semaine.
- E 39 ("E 39")
ampoule à 10 mg
comprimé à 5 mg
D.U. = 1 ampoule, 3 fois par semaine
ou 1 comprimé par jour.
- Rufocromomycine ("rufo")
ampoule à 100 microgrammes.
D.U. = 1 ampoule par semaine.
- Fluoro-Uracile ("FU")
ampoule à 250 mg
D.U. = 1 ampoule, 3 fois par semaine.
- Chloraminophène ("chlora")
dragée à 2 mg
D.U. = 4 à 6 dragées par jour.
- Colchinéos ("colchin")
ampoule à 3 mg.
D.U. = 2 à 4 ampoules par semaine.
- Degranol ("dégra")
ampoule à 50 mg
D.U. = 1 ampoule par jour.
- Thiotépa ("thio")
ampoule à 10 mg
D.U. = 1 ampoule, 3 fois par semaine.

- Alkeran ("alk")

Comprimé à 2 mg

D.U. : 1 comprimé par jour.

- Trenimon ("Tren")

D.U. = 0,10 mg I.V. par jour.

I - MALADES BIOPSIES

Sexe Age	Cancer	Caryo	métho	VLB	Puri	Nat	End	Rufo	FU	Chlora	Troubles cliniques intest.	Biopsie
H. 47	Poumons	10	27	5			600	0,1	3650		---	Epithélium glandu- laire modifié, - nombre de mitoses ↑ avec mitoses anor- males, - vacuolisation ou pynose nucléaire. <u>Jéjunum</u>
H 53	Poumons	50,5	318,5	77	1300	1600	3850	0,2	14500		---	Duodénium : pas d'anomalies archi- tecturales notables
H 76	Lympho- réticulo sarcome					1965 → 880	1963-1964 : Cobalt 1967 → 248				Rectite post RP Diarrhée augmentée	Rectum : - muqueuse aplatie, à noyaux volumineux et vacuolisés. - hypervascularisa- tion.

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constations macroscopiques
H 60	Poumon	100										-	Taches purpuriques sur le grêle et le côlon
H 50	"	96	77	60	----- pré-opératoire							-	
H 52	"	165										-	
H 59	"		35	20	1450	2900	2400	90				-	
H 59	"		25	10	900	800	900	40				-	
H 70	"						9500	----- pré-opératoire				-	
H 47	"		245		2450		4200					-	
			----- post-opératoire										

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatactions macroscopiques
H 64	Poumon	28	117	5			1200	170				Diarrhée	Piqueté hémorragique sur le grêle
H 37	"	10	27	5	1200	1250	450		0,2	2500		-	
H 70	"		80				12400					-	
H 54	"		25	15	1200	2400	2100	70		1750		-	
			pré-opératoire										
H 64	"	48	115	25	3550	7100		300	0,4			-	
H 59	"	24										-	Anse sigmoïde longue et volvulée
H 59	"	90	2625	75	Radiothérapie 12 000 r			450				-	Duodénum : muqueuse purpurique. Côlon } normaux rectum }

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constataions macroscopiques
H 58	Poumon	22	45	20	1900	3800	600	170	0,5			-	
					pré-opératoire puis, en post-opératoire → Chlora, 16								
H 67	"	40	177	25	Cobalt = 775		50 3900	séances 175				-	Duodénum : escarres nécrotico-hémor- ragiques.
H 51	"	106	67	81								-	-Duodénum : normal - Coecum et rectum présentant des traînées hémorra- giques.
F 58	"		225	130	6100	100	8600	320			Ponctions évacua- trices avec injec- tions (doses to- tales) de : Métho : 6040 Caryo : 96	-	
H 65	"	95	250	45	Cobalt : 55 séances			280				-	-Côlon : ulcérations nécrotiques et ta- ches purpuriques. -Rectum : normal
H 77	"	12	30	10								-	-Duodénum : normal -Grêle et côlon très dilatés. -Rectum : normal
H 59	"	16	47,5									Diarrhée	-Duodénum, grêle, côlon normaux -Muqueuse rect., con- gestive, ulcérée

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatations macroscopiques
F 53	Poumon	22	25	10	1150	2300		100				Douleurs abdomin. et consti- pation	
H 71	"	20	85	15			1200	120			Ponctions sui- vies d'injec- tions de Caryo : 35 total E 39 :		
H 68	"	28	462	50	1400	3200	15200	310				-	-Duodénum : muqueuse congestive. -Grêle et côlon nor- maux.
H 60	"	54	875	25							Chlora : 1260	-	-Intestin grêle normal. -Côlon : nombreuses ulcérations.
H 69	"	24	1670	15	3700	6300	4900	120	1,2	1750		-	
H 60	"	post-opératoire							59 243 47 600 50 puis 7100 r.			-	
H 60	"	72	210	60		4400		95	0,4			-	-Duodénum } normaux -Grêle } -Côlon : muqueuse épaissie, congestive

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres, cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatations macroscopiques
H 51	Poumon							220			Thio : 270 Tren : 2	-	Tube digestif normal dans son ensemble
H 71	"	75	32	10								-	-Duodénum : normal -Coecum : purpure discret -Rectum : normal
H 49	"	26	165	25	3300	6600	1400	80		2550		-	
H 74	"		1125	45	2250		6300					-	-Duodénum } normaux -Grêle } -Côlon : plaques de nécrose. -Rectum : R.A.S
H 54	"	(20)	(17)	(15)	(1150)	(2300)		100	O ₂ ,3			Diarrhée importante disparaissant sous Ganidan	
		38	32	35	2750	5500		180	O ₂ ,6				
						total reçu							
H 63	"	(142)	(10)	(2200)				(400)	(O, 9)		} Doses partielles + (17) Caryo intra-rachidien → Diarrhée		
		202	20	3300				715	I, 2		} Doses totales + Caryo I.R. 92		

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nad	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies constatations macroscopiques
H 74	Poumon		772				25950	1535				Douleurs Coliques Diarrhée	
H 36	"	124	190	50				360				Diarrhée au 3ème jour du traitement	
H 59	"	233										Diarrhée incoer- cible.	-Duodénum : normal -Grêle : zones con- gestives et petites exulcérations. -Côlon : même aspect + hémorragies sous- muqueuses. -Rectum : exulcéra- tions.
H 61	"	60	597	11			19800	885				Diarrhée 8ème jour du trai- tement + Douleurs abdomin.	
H 49			467	17	1150	Cobalt : 35 séances		360	0,2			Consti- pation	-Duodénum : muqueuse rouge sombre. -Iléon et côlon nor- maux

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatations macroscopiques
H 66	Poumon			30 séances de radiothérapie			4800					-	
H 64	"	60	425	20	3000	3300	8100	790				Diarrhée Ballon- nement Inconti- nence anale	
H 59				post-opératoire								-	
			275	50	2000		2800	320	0,3				
					Radiothérapie 800 r								
F 67	"		220	60	6050	5300	8800	240				-	
H 48	Poumon + larynx	230	182	25	5350						Colchi : 18 Chlora : 240	Douleur F.I.dte et consti- pation	
H 53	Poumon + larynx	16	277	32			7200	405				-	

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatactions macroscopiques
F 67	Poumon + côlon	18	25	10	950	1900		80				-	-Grêle normal -Volvulus du côlon sigmoïde, paroi intestinale mince et en voie de nécrose
H 61	Sinus piriforme	30					7000						Le tube digestif sous diaphragmatique et ses annexes ne montrent aucune lésion métas- tatique ou autre.
H 59	Epigllotte						2400					-	
F 45	Sein						8800					-	Tractus digestif sans particularités
F 47	Sein						3800				Thio : 40	-	
H 63	Oeso.						20000					-	

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies constatations macroscopiques
H 59	Oeso.									1000		-	
H 66	Oeso.	10										-	Grêle et côlon très distendus
H 56	Oeso.		70	100			30000				Degra : 450	-	
F 66	Estomac		Post-opératoire							2500	Degra : 200	-	
H 68	Côlon		Post-opératoire							9500		-	
H 61	Côlon	16	271	41	350		7600	150		12550		-	
F 65	Ovaire		70	20						2750	Degra : 550	-	

Sexe Age	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatactions macroscopiques
F 52	Ovaire		190		2950		5400			750		-	
F 76	Ovaire						600 I.I.P				Thio : 130	-	
F 44	Col utérin		75	{ Radium intravaginal +Radiothérapie 20 séances						2000		-	
H 66	Pelvis		25	30						1500	Degra : 350	-	
F 44	Vessie			Post-opératoire						400		-	
H 54	Verge	(79)	(475)	(72)	(425)		(5800)	(470)		Doses partielles ayant Radiothérapie		Petite diarrhée du 25° au 27° jours traitem.	
		79	723	72	4825	6500	12700	530					

Age Sexe	Cancer	Caryo	Métho	VLB	Puri	Nat	End	E 39	Rufo	FU	Autres cytostatiques	Troubles cliniques intestin.	Autopsies Constatations macroscopiques
H 23	naevo- carcinome										préopératoire Alk. : 150	Diarrhée	
H 35	mélano- sarcome						Radiothérapie 4000 r					-	
			10 + 7 en IR				30000	40					
H 76	lympho- réticulo sarcome							1963-1964 : Cobalt				Rectite post- radio- thérapique	- Grêle normal - Côlon et rectum : épaississement et ulcérations
								1965 : 880			1966 : Chloro 248 →	la diar- rhée ↑	
F 48	réticulo sarcome						2250					-	

L'examen des différents tableaux (pages 21 à 32) nous montre que sur 71 malades étudiés, la majorité des patients a été traitée par chimiothérapie anticancéreuse isolée, parfois en pré ou en post)opératoire.

Traitements	Malades biopsiés	Malades autopsiés
CARYOLYSINE	2	37
METHOTREXATE	2	49
VELBE	2	42
PURINETHOL	1	24
NATULAN	1	16
ENDOXAN	1	38
E 39		36
RUFO	2	10
FU	2	13
CHLORAMINOPHENE	1	4
THIOTEPA		3
TRENIMON		1
MERCAPTOMERINE		1
COLCHINEOS		1
DEGRANOL		4
MELPHALAN		1

Qu'avons-nous observé du point de vue intestinal ?

1) Chez les trois malades ayant eu une biopsie du grêle :

Un seul avait des troubles cliniques à type de diarrhée mais vraisemblablement en rapport avec sa rectite post-radiothérapique.

2) Chez les malades autopsiés

40 n'avaient aucun trouble intestinal, tant clinique qu'à l'examen autopsique ;

- 9 avaient des manifestations cliniques se traduisant
- . essentiellement par de la diarrhée,
 - . parfois par de la constipation,
 - . rarement par des douleurs coliques isolées.

Chez ces 9 patients, l'autopsie n'a pas retrouvé de lésions intestinales.

7 ont eu à la fois des troubles cliniques et des altérations à l'autopsie ;

13 enfin ont apparemment bien supporté la chimiothérapie du point de vue clinique, mais l'autopsie a trouvé des lésions au niveau de l'intestin.

III - ANATOMO-PATHOLOGIE

Notre étude a porté sur une dizaine d'observations parmi les plus intéressantes.

A - Malades biopsiés

Nous allons résumer brièvement les observations cliniques de ces patients, puis étudier les biopsies intestinales qu'ils ont subies.

normale mais on note de façon générale une diminution nette des mitoses qui sont deux fois moins nombreuses que d'habitude ; certaines d'entre elles offrent un aspect anormal, leur plaque équatoriale étant faite de particules grossières ou partiellement lysées.

Enfin, on observe des aspects de vacuolisation ou de pycnose nucléaire et quelques inclusions intracytoplasmiques.

2) Homme - 53 ans - cancer du poulmon

- En juin 1967 : découverte d'un adénocarcinome différencié. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrant un déficit de 40 %, on met en oeuvre un traitement polychimiothérapique :

. Caryolysine	: 50 mg
. Methotrexate	: 318 mg
. Velbé	: 77 mg
. Purinethol	: 1300 mg
. Natulan	: 1600 mg
. Endoxan	3 850 mg
. Rufo	0,2 mg
. Fu	14 500 mg

- Ce traitement est bien supporté du point de vue intestinal, mais il existe une aplasie médullaire qui oblige à de nombreux arrêts.

- A l'examen biopsique : tous les prélèvements examinés sont des fragments de muqueuse duodénale sans anomalie architecturale notable. Les cellules du revêtement des villosités et des cryptes sont bien différenciées. Le nombre des mitoses est sensiblement normal. On constate l'existence, à la base des cryptes, de gros noyaux vacuolés en petit nombre. Dans le cytoplasme de certaines cellules, on peut voir, en position supranucléaire, une petite inclusion ronde.

3) Homme - 76 ans - Lymphoréticulosarcome

a) Traitement et troubles cliniques

- . Cobaltothérapie 1963-1964 entraînant l'apparition d'une rectite post-radiothérapique.
- . Endoxan 1965 : pas de troubles intestinaux.
- . Chloraminophène 1967 : apparition d'une diarrhée.

b) Histologie

- Ce malade a eu de son vivant, une biopsie rectale
que nous allons étudier en premier :

- . La muqueuse rectale examinée est mince, faite de tubes rectilignes à bordure aplatie ou encore cylindrique, hyposécrétante, basophile, d'aspect plus ou moins dédifférencié.
Les noyaux sont volumineux, souvent vacuolés ;
on voit quelques abcès cryptiques.
Les mitoses semblent normales.
- . Le chorion est très congestif avec des raptus hémorragiques et parfois des puits capillaires.
Il est infiltré de cellules libres abondantes, en particulier de nombreux éosinophiles.
- . La musculaire muqueuse est hyperplasiée.
- . La sous-muqueuse est également hypervascularisée par des artères à paroi quelquefois épaisse et hyalinisée. Certaines sont partiellement obstruées par de petits caillots.
- . Les filets nerveux sont hyperplasiés.
- . Le tissu conjonctif est dense et on y retrouve encore des cellules inflammatoires.
Ces altérations peuvent être liées à la radiothérapie.

Il faut remarquer que pour cette observation, les lésions rectales, retrouvées d'ailleurs au cours de l'autopsie dans des conditions beaucoup moins favorables en raison de la nécrose cadavérique, diffèrent beaucoup de celles que nous verrons sur le côlon. Cette observation illustre assez bien la distinction entre lésions radiothérapiques et chimiothérapiques. En revanche, elle pose le problème de leurs corrélations.

- L'autopsie du même patient montre :

. Macroscopiquement :

. L'intestin grêle ne révèle à l'examen aucune altération macroscopique.

. Sur le côlon : les lésions prédominent au niveau du transverse et du côlon gauche : il s'agit d'un épaississement de la paroi, avec de petites ulcérations de la taille d'une tête d'épingle, comblées par de la fibrine.

. Sur le rectum : la muqueuse est épaissie, et lisse. Il existe également de petites ulcérations, mais celles-ci sont peut-être consécutives aux prélèvements biopsiques.

. Histologiquement :

. L'absence de lésions sur l'intestin grêle

. au niveau du rectum :

les altérations, déjà constatées à la biopsie, c'est-à-dire : atrophie de la muqueuse avec sclérose sous-jacente, mais beaucoup plus difficilement interprétables du fait de la cadavérisation.

. Sur le côlon : les lésions observées macroscopiquement correspondent à des ulcérations multiples à fond nécrotique.

Dans la sous-muqueuse sous-jacente : on trouve de petits amas de substance fibrinoïde, ainsi qu'une congestion. La sous-muqueuse est partout remaniée par une sclérose ou une sclérolipomatose.

- c) Moelle sternale : très pauvre en cellules mais on ne peut néanmoins pas parler d'aphasie.

B - Malades autopsiés

Nous avons étudié tout particulièrement certaines coupes histologiques, faites sur des pièces d'autopsies pratiquées chez sept autres malades après chimiothérapie anticancéreuse.

Nous reprendrons donc les observations correspondantes, afin d'essayer d'analyser les rapports qu'il peut y avoir, entre les phénomènes pathologiques observés et la thérapeutique antimitotique prescrite à ces patients.

1) Homme - 51 ans - Cancer du poumon

a) Traitement :

- . Caryolysine : 106 mg
- . Methotrexate : 67 mg
- . Velbé : 81 mg

b) Cliniquement : pas de troubles intestinaux.

c) Macroscopiquement :

- . Le duodénum est normal.
- . Les muqueuses du coecum et du rectum sont parsemées de trainées hémorragiques.

d) Histologie :

- L'intestin grêle ne présente pas de lésions :
il n'y a ni congestion, ni nécrose.
- En revanche, sur le côlon : on retrouve des lésions d'ordre vasculaire :
 - . Sur le coecum : il existe une congestion des capillaires de la muqueuse, avec petites hémorragies interstitielles ; une congestion de la sous-muqueuse.
 - . Sur le rectum : on note également une congestion de la muqueuse et de la sous-muqueuse avec des aspects de puits capillaires muqueux.
La sous-muqueuse est scléreuse.

e) Moelle sternale : aplasique

2) Homme - 59 ans - Cancer du poulmon

a) Traitement :

Caryolysine du 6 juin au 2 juillet, 24 mg.

b) Cliniquement : pas de troubles intestinaux.

c) Macroscopiquement :

Anse sigmoïde longue et volvulée. Le pied de l'anse est violacé mais non perforé.

d) Histologie :

- Les prélèvements pratiqués sur le duodénum ne montrent rien d'anormal ;
- La muqueuse rectale est semée d'ulcérations superficielles, dont le fond est infiltré par des cellules inflammatoires assez rares, de type lymphocytaire. Il n'y a pas de nécrose, ni de phénomènes vasculaires. Il semble s'agir plutôt de lésions inflammatoires locales.

e) Moelle sternale : aplasique.

3) Homme - 59 ans - Cancer du poulmon

a) Traitement :

. Caryolysine
. Methotrexate } du 23 octobre au 10 novembre.

b) Cliniquement : diarrhée.

c) Macroscopiquement :

- Le duodénum est indemne de toute lésion ;
- l'intestin grêle, ouvert de bout en bout, montre une paroi absolument normale ;
- la muqueuse rectale a un aspect congestif. Elle est ulcérée en deux endroits : ces petites ulcérations planes et rougeâtres creusent à peine la muqueuse et reposent sur une base souple.

d) Histologie :

L'aspect est surtout celui d'une rectite inflammatoire, avec des exulcérations ou des ulcérations tapissées par un granulome ; et, dans les intervalles de muqueuse, celui d'une rectite interstitielle.

La sous-muqueuse est également infiltrée de cellules inflammatoires polymorphes, mais on y retrouve des zones de nécrose fibrinoïde.

4) Homme - 74 ans - Cancer du poulmon

a) Traitement :

. Methotrexate	112,5 mg
. Velbé	45 mg
. Purinethol	2250 mg
. Endoxan	6300 mg

b) Cliniquement : pas de troubles intestinaux.

c) Macroscopiquement :

- Duodénum : normal.
- Grêle : sensiblement normal.
- Au niveau du côlon : la muqueuse est le siège de nombreuses petites plaques arrondies, jaunâtres, nécrotiques.
- Dans l'épaisseur de la paroi rectale, il existe de multiples petites bulles semblant aériques.
- Le rectum : ne présente pas d'anomalie.

d) Histologie :

Les lésions sont étendues à tout le côlon, prédominant sur le coecum où l'on retrouve une congestion diffuse de la muqueuse et de la sous-muqueuse, ainsi que de nombreuses plages de nécrose ; celles-ci sont plus ou moins étendues en hauteur et en largeur, atteignant généralement la muqueuse et la partie superficielle de la sous-muqueuse. Elles réalisent un aspect d'escarrification, accompagné d'hémorragies interstitielles.

Il n'y a pas de réaction inflammatoire autour de ces foyers de nécrose.

e) Moelle sternale : extrêmement pauvre.

5) Homme - 59 ans - Poumon secondaire à un cancer du rein

a) Traitement : Caryolysine : 233 mg

b) Cliniquement : diarrhée à partir du troisième jour du traitement, disparaissant sous médicament spécifique. Aplasie médullaire passagère.

c) Macroscopiquement :

- Le duodénum est normal.
- L'intestin grêle et le côlon sont distendus par des gaz.
- Le grêle est le siège de petites exulcérations de la muqueuse qui prédominent dans la région iléale.

Il existe également des zones congestives

- Le côlon présente un aspect identique, avec, en plus, au niveau du transverse, de petites granulations blanchâtres en tête d'épingle, qui, habituellement correspondent à des hémorragies sous-muqueuses.
- Sur le rectum : on remarque des exulcérations de la muqueuse déjà vues sur le reste de l'intestin.

d) Histologie :

- Il existe sur le jéjunum quelques exulcérations recouvertes de fibrine, accompagnées d'une congestion modérée.
- Mais, les lésions dominent en fait sur le côlon :
 - . au niveau du côlon ascendant : elles se résument à une congestion avec de petites hémorragies interstitielles superficielles ;
 - . sur le côlon transverse : elles sont beaucoup plus nettes : on observe de multiples zones de nécrose atteignant, soit une partie, soit toute la hauteur de la muqueuse, accompagnées parfois d'un discret infiltrat de polynucléaires.

Dans la sous-muqueuse, sous-jacente aux foyers de nécrose, se trouvent de petites

d) Histologie :

- L'intestin grêle est normal.
- Sur le côlon existent des foyers de nécrose fibrinoïde plus ou moins étendus, atteignant la muqueuse. Au sein de ces plages, on trouve des fantômes de cavités glandulaires remplies d'oedème.
Dans la sous-muqueuse, qui est oedémateuse et congestive, on voit des foyers de nécrose fibrinoïde et des petites hémorragies interstitielles.

e) Moelle sternale : aplasique.

7) Homme - 65 ans - Cancer du poumon

a) Traitement :

Caryolysine	:	95 mg
Methotrexate	:	250 mg
Velbé	:	45 mg
E 39	:	280 mg

Ce patient a également eu une cobalthérapie.

b) Cliniquement :

Il ne semble pas y avoir eu de troubles intestinaux.

c) Macroscopiquement :

- Le duodénum)
- l'iléon)
- le côlon ascendant) sont normaux
- le côlon transverse)
- le côlon descendant adhère au pancréas et, à ce niveau, la muqueuse est le siège d'ulcérations nécrotiques et de taches purpuriques.
- Le rectum est normal.

d) Histologie :

Les lésions atteignent exclusivement le côlon. Ce sont des ulcérations larges, profondes, tapissées de nécrose fibrinoïde.

La sous-muqueuse est oedémateuse et infiltrée de sang dans les régions sous-jacentes.

Dans les intervalles entre les ulcérations, la muqueuse est congestive et infiltrée par des raptus hémorragiques.

e) Moelle sternale : pauvre.

DISCUSSION

-0-

I - GENERALITES

La synthèse et la discussion des divers aspects anatomiques se heurtent à plusieurs difficultés :

- Les unes concernent l'autonomie et la signification des lésions, nous les reverrons.

- Les autres tiennent à la nature même du matériel étudié. Il est en effet disparate, car les biopsies sont faites sur l'intestin grêle et éventuellement le rectum, le côlon restant inaccessible. Au cours de nos autopsies au contraire, c'est l'étude du côlon qui nous a paru la plus instructive. Enfin, il est difficile de comparer des prélèvements biopsiques, où une étude cytologique peut être menée à bien, à des pièces d'autopsie. Dans ce dernier cas, les lésions sont sans doute plus intenses mais les moyens d'étude beaucoup plus limités. C'est pour cela que, dans l'évaluation des lésions anatomiques constatées à l'examen autopsique, il est souvent délicat de trouver la cause exacte. La principale difficulté réside dans le délai parfois long, qui s'écoule entre le décès du malade et le moment de l'autopsie, les muqueuses digestives s'autolysant rapidement ; de plus, ces organes proviennent de sujets souvent cachectiques qui ont pu agoniser longtemps et présenter de ce fait des signes de souffrance surajoutés. Il est donc inutile d'espérer y observer des lésions cytologiques comparables ; le compte des mitoses est impossible. On ne peut pratiquement voir que des lésions grossières à type de nécroses étendues et d'altérations vasculaires concomitantes. Chez certains sujets, on ne retrouve que des manifestations circulatoires sans pouvoir discerner si elles sont banales ou si elles accompagnent des lésions cytologiques indécélables.

Enfin, les stades initiaux des lésions ne peuvent être analysés, toujours en raison de l'impossibilité de l'étude

cytologique. On ne peut observer que des aspects déjà évolués et étendus.

C'est donc l'étude des biopsies qui peut renseigner sur le détail des lésions. Dans ce domaine, notre expérience a été très limitée et nous nous sommes essentiellement reportés aux données de la littérature.

Nous nous sommes surtout attardés à décrire et à discuter les lésions découvertes à l'autopsie.

II - SYNTHÈSE DES LÉSIONS

A - Siège

La plupart des lésions que nous avons rencontrées siégeaient sur le côlon, avec une prédominance pour le transverse et le côlon gauche. L'intestin grêle était presque toujours apparemment sain ou porteur de lésions d'aspect assez banal.

B - Aspect

Deux sortes d'altérations ont été vues :

- Les unes : de simples phénomènes circulatoires : congestion simple, ou accompagnée d'un purpura pétéchiail discret. Elles n'ont rien de spécifique mais nous ont permis, en particulier chez des sujets en aplasie, de discuter l'existence éventuelle de lésions cytologiques indécélables.

- Les autres : nous ont paru beaucoup plus frappantes et caractéristiques, car toutes semblables : ce sont des exulcérations lenticulaires de 1 à 2 mm de diamètre, à fond plat, blanc ou jaunâtre, entouré d'un liseré hémorragique, séparées par des intervalles plus ou moins larges de muqueuse saine.

La densité des lésions varie avec la région colique considérée. Elles répondent, histologiquement, à une atteinte essentiellement muqueuse. Elles correspondent, en effet, à un foyer de nécrose épithéliale touchant 3 à 6 culs-de-sac glandulaires. Le revêtement des glandes a disparu et il ne persiste qu'une cavité dilatée remplie de débris nécrotiques et de mucus. La région superficielle est exulcérée et recouverte de fibrine. Il faut remarquer l'absence de toute infiltration de cellules inflammatoires, l'absence également de colonies microbiennes. Enfin, toutes les lésions sont au même stade aigu, et il n'y a pas d'aspects cicatriciels. La sous-muqueuse sous-jacente est également atteinte de façon plus modérée. Il n'y a pas d'abcès sous-muqueux mais simplement quelques dépôts de substance fibrinoïde, une congestion vasculaire avec parfois un aspect fibrinoïde de la paroi des vaisseaux et des microthromboses.

C - Corrélations cliniques et thérapeutiques

Toutes ces lésions sont survenues au cours du traitement chimiothérapique.

Il apparaît, d'après cette étude, que :

- ni la dose journalière,
- ni la durée du traitement chimiothérapique ne semblent jouer un rôle déterminant dans les modalités d'apparition et l'évolution des lésions intestinales.
- De plus : l'association de plusieurs antimitotiques, actuellement de plus en plus courante, ne multiplierait pas le nombre de ces accidents.

D - Comparaison entre les biopsies et les pièces d'autopsie

Nous avons vu que cette confrontation présente de grandes difficultés, du fait de la diversité du matériel et des

moyens d'étude. On peut cependant mettre en parallèle les caractères généraux.

1) Sur les biopsies du grêle, les aspects observés sont analogues à ceux déjà décrits par d'autres auteurs. Ce sont essentiellement des altérations de la reproduction cellulaire avec diminution importante du nombre des mitoses, et d'autre part, des signes de souffrance cellulaire avec altérations nucléaires et parfois présence d'inclusions.

2) Sur les pièces d'autopsies, les lésions coliques mises en évidence sont des foyers de nécrose épithéliale pure, sans altération inflammatoire d'accompagnement. Il est vraisemblable qu'elles représentent un stade évolué, consécutif à l'arrêt des mitoses.

3) On est donc devant des aspects très différents au premier abord, mais qui semblent bien de même ordre.

Ils répondent, en effet, à un même processus, c'est-à-dire à un trouble de la division cellulaire.

Nous n'avons cependant pas trouvé, dans la littérature, de descriptions rapportant des aspects analogues à ceux que nous avons vus sur nos prélèvements autopsiques au cours des polychimiothérapies.

En revanche, d'autres affections de nature différente, peuvent réaliser des lésions voisines, ce qui nous amène à discuter de leur spécificité.

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 - Les études faites jusqu'à présent par de nombreux auteurs ont essayé de prouver qu'il n'existait aucune spécificité des lésions post-chimiothérapiques.

- C'est ainsi que TRIER a retrouvé des modifications analogues à celles dues au méthotrexate, sur l'intestin grêle des souris irradiées totalement ; de même que des images semblables, après administration de caséine chez l'animal.

- SCHIRALDI découvre des altérations comparables avec le thallium, la phénylbutazone, les antibiotiques, les alcaloïdes ou après irradiation.

- BASERGA de même, avec la cortisone, après irradiation, ou lors de certaines affections en particulier : sprue, colite ulcéreuse, maladies infectieuses, virales, bactériennes, allergiques et intoxications.

2 - Dans nos observations personnelles, le diagnostic se limite à un petit nombre d'affections en raison de l'aspect particulier des lésions.

- Il n'est pas question en effet de les confondre avec certaines maladies bien définies par leurs caractères cliniques et anatomiques sinon par leur étiologie : la rectocolite hémorragique, les colites nécrosantes graves qu'on voit apparaître isolément ou en corrélation avec une rectocolite ou un cancer réalisant des aspects différents par l'étendue et la profondeur des lésions.

- Les colites des toxiques, la colite urémique se caractérisent par leur syndrome clinique, mais cette dernière réalise des micro-ulcérations d'aspect assez analogue.

- En fait, la discussion essentielle est celle des colites microbiennes en raison du terrain et des thérapeutiques associées. D'une part, presque tous nos malades ont été soumis à une antibiothérapie. D'autre part, du fait même de la chimiothérapie et en l'absence de tout traitement antibiotique, l'aplasie médullaire et la chute des leucocytes auraient pu permettre le développement d'une infection à germes banaux. Les caractères histologiques des lésions semblent cependant différents : les atteintes infectieuses réalisent assez souvent des entérocolites, alors qu'ici, seul le côlon a été trouvé ulcéré.

De plus, il n'a jamais été vu d'amas de germes, ni de réaction cellulaire granulomateuse ou purulente. Il est même remarquable que nous n'ayons jamais trouvé des signes évoquant une surinfection.

- Dans le cas particulier des colites aux antibiotiques, si l'aspect macroscopique est sensiblement analogue, les lésions sont cependant plus ou moins ulcérées, parfois saillantes ; l'infiltration inflammatoire accompagne la nécrose épithéliale, va souvent jusqu'à la formation de bourgeons granulomateux où l'on retrouve des germes.

Enfin, il est certain qu'une thérapeutique antibiotique ne peut réaliser des aspects cytologiques, analogues à ceux que l'on voit sur les biopsies.

- Un point très important à étudier est la comparaison des lésions secondaires au traitement antimitotique avec celles observées après radiothérapie.

Une étude approfondie, faite en particulier par : PAYAN, DUPONT, DEMAILLE, POTET, LEBREUIL, montre que les constatations anatomiques s'opposent en pratique point par point.

- Les radio-lésions entraînent des altérations macroscopiques sévères, des images histologiques caractérisées par une atteinte omnitissulaire spécifique, dans laquelle les éléments épithéliaux, le conjonctif et les vaisseaux sont intéressés.

Certaines formes évoluent vers des séquelles qui, souvent, se manifestent après une longue latence par des complications.

- Au contraire, les accidents digestifs de la chimiothérapie n'entraînent en règle aucune modification de l'intestin visible à l'oeil nu. Il n'existe que des lésions non spécifiques des cellules épithéliales touchées électivement mais de façon transitoire et qui régresseront sans séquelle.

	Radiolésions	Chimiolésions
macroscopie	+ + +	normale
microscopie	réaction omnitussulaire	réaction épithéliale
spécificité	+ +	0
physiopathologie	complexe	trouble enzymatique

- La non spécificité des lésions fait évoquer à leur origine des désordres enzymatiques endocellulaires, ainsi que le pense SCHIRALDI.

Les substances médicamenteuses antinéoplasiques entraîneraient des altérations histochimiques interférant avec les processus régénératifs de la cellule à l'état normal ; il en résulterait des troubles métaboliques qui doivent être intégrés dans le cadre du syndrome de malabsorption.

C'est ici, sans doute, le dénominateur commun entre radiolésions et chimiolésions, car toutes deux impliquent une atteinte de la cellule épithéliale qui altère le pouvoir régénératif des éléments, entraînant leur souffrance.

IV - Un dernier point reste à discuter ; c'est celui de L'EXISTENCE EVENTUELLE D'UNE CAUSE FAVORISANTE

- Nous avons déjà éliminé les diverses variétés de colites à propos des lésions elles-mêmes. L'anamnèse clinique n'a pas non plus retrouvé de signes fonctionnels pré-existants.

- En revanche, dans deux cas, une radiothérapie a été pratiquée au cours de l'évolution :

- Pour l'un (observation n° 7 des autopsies), il s'agissait de cobaltothérapie à visée curatrice sur la tumeur pulmonaire. Les ulcérations coliques n'avaient pas de caractère particulier.
- Pour l'autre cas, (observation n° 3 des biopsies) après une radiothérapie inguinale, on a pu constater une rectite atrophique ; là encore, l'atteinte colique, différente de l'atteinte rectale, ne différait pas de celle des autres sujets. Elle était surtout survenue après une dose très modérée d'antimitotiques et après arrêt du traitement.
- Imaginer une action corollaire des deux thérapeutiques est du domaine de l'hypothèse. On peut l'étayer néanmoins par les notions acquises sur les effets retardés des radiations ionisantes.

- Il est possible également qu'existe une sensibilité plus ou moins grande du sujet.

Cette "sensibilité" ne représente pas une donnée purement imaginaire. Les expériences sur l'animal ont montré qu'on pouvait obtenir des nécroses coliques, par action en deux temps, dont le premier est une irritation locale (TERRIS, 1960). Il s'agit évidemment de phénomènes d'un tout autre ordre et qui touchent aux problèmes d'immunologie et de sensibilisation, mais qui démontrent également l'importance du facteur local. On pourrait ainsi comprendre plus aisément la survenue d'accidents graves chez certains patients, alors que d'autres, également en aplasie et soumis au même traitement, n'ont pas développé de lésions coliques.

- Enfin, peut jouer un rôle dans le déterminisme de la lésion, la maladie à l'origine du traitement : il est en effet essentiel de pouvoir différencier ce type d'altérations, dû aux effets directs de la chimiothérapie antimétabolique, des modifications analogues, expression de l'intervention de phénomènes nouveaux dans le déroulement de la maladie primitive.

V - EVOLUTION

- Le devenir de ces foyers de nécrose est au premier abord incertain puisque ce sont des découvertes d'autopsie et qu'ils sont récents.

- Ils sont souvent contemporains d'une aplasie médullaire nécessitant l'arrêt du traitement chimiothérapique. Si le malade survit, il semble que la réparation soit complète et sans cicatrice. Certains de nos malades ont eu plusieurs aplasies successives, et, jamais il n'a été mis en évidence de lésions chroniques ou cicatricielles.

- Parallèlement, nous avons déjà vu que l'étude de biopsies successives, faite par certains auteurs, prouve cette restitution complète et très rapide des lésions cytologiques après arrêt de la thérapeutique.

Le renouvellement rapide des cellules intestinales explique à la fois la facilité des nécroses et leur rapide réparation.

AU TOTAL

Les lésions coliques que nous avons observées à l'autopsie nous semblent remarquables par :

- leur aspect purement nécrotique, sans infiltrat inflammatoire ;
- leur évolution ;
- l'atteinte muqueuse élective ;
- enfin, par la corrélation que l'on peut établir avec les résultats des examens biopsiques.

Il faut reconnaître pourtant que la nécrose épithéliale n'est pas, en soi, un caractère spécifique puisqu'elle fait partie des processus inflammatoires, qu'elle est difficile à apprécier sur les pièces d'autopsie, et que la distinction avec les colites de l'antibiothérapie est délicate et vraisemblablement impossible en cas de surinfection.

En revanche, les examens biopsiques du grêle peuvent avoir un grand intérêt car ils semblent offrir un bon reflet de l'action de la chimiothérapie sur des cellules à renouvellement rapide.



P R E V E N T I O N T H E R A P E U T I Q U E

-0-

A - Au cours de toute affection traitée, une partie des symptômes peut être en rapport avec la thérapeutique.

La discrimination n'est pas aisée.

Des arrêts de contrôle sont donc nécessaires.

B - Certains signes cliniques ont une grande valeur dans le dépistage, la surveillance d'une intolérance médicamenteuse :

1) Les signes prémonitoires :

C'est ainsi qu'une diarrhée peut être précédée par une stomatite : on arrêtera donc le traitement devant l'apparition de petites vésicules siégeant sur les muqueuses buccales.

De même, anorexie, nausées et douleurs abdominales, sont des signes d'intolérance digestive qui doivent faire cesser momentanément le traitement institué, ce qui permettra d'éviter ou de retarder la survenue de la diarrhée, effet secondaire le plus important dans l'emploi des antimétaboliques.

2) Les signes d'aggravation :

Ce peut être :

- une diarrhée ou une constipation rebelles au traitement symptomatique.
- une diarrhée intense entraînant une déshydratation nette.
- une colite ulcéreuse très hémorragique.

Ces troubles seront d'autant plus prononcés que l'on poursuivra la thérapeutique cytostatique qui en est à l'origine.

C - Il faut encore une fois insister sur l'absence totale de corrélation entre la sévérité des manifestations intestinales et les lésion histologiques décelables.

Certains auteurs ont montré également qu'une absence d'effet histologique est associée à l'absence de réponse de la tumeur au traitement.

D - Comment prévenir ces effets secondaires à la chimiothérapie anticancéreuse ?

- Outre les arrêts de contrôle, qui doivent être répétés et permettent de vérifier l'action de la thérapeutique et de corriger les troubles qu'elle a pu entraîner,
- Nous devons souligner la valeur que peuvent avoir des médicaments tels que le bismuth et les gels d'albumine dans la prévention de ces manifestations digestives. On pourrait également y associer les antihistaminiques.

C O N C L U S I O N

-0-

La muqueuse intestinale et tout spécialement son épithélium bordant est, avec la moelle osseuse et sur le même plan, le tissu animal dont le renouvellement cellulaire est le plus rapide dans les conditions de la vie normale ; la chose a été amplement démontrée depuis 1958, par le développement des techniques utilisant le marquage par des corps isotopiques divers, liés à la thymidine (thymidine tritiée).

Connaissant la fréquence de l'atteinte cellulaire au niveau de la moelle osseuse, au cours des multiples variantes de la chimiothérapie anticancéreuse, connaissant la réduction fréquente des populations cellulaires des diverses lignées médullaires ou de celles de la série sanguine, l'importance pratique de ces désordres lors de la conduite thérapeutique, il est logique d'imaginer la possibilité de modifications parallèles au niveau de l'épithélium intestinal, dans les mêmes conditions.

Nous nous sommes attachés, dans ce travail, à étudier ce problème en utilisant les techniques qui sont couramment à notre disposition dans le cadre d'un service hospitalier, c'est-à-dire : l'examen clinique des patients et l'observation des lésions intestinales constatées lors d'études pathologiques, autopsiques surtout.

Il est nécessaire de rappeler que le traitement a comporté plusieurs substances associées chez les mêmes sujets : agents alkylants, antimétabolites, alcaloïdes de la pervenche, réalisant donc une polychimiothérapie lourde.

Un premier point doit être spécifié, c'est que les troubles cliniques, dans la plupart des cas, manquent ou demeurent discrets, réduits à quelques douleurs abdominales,

à une diarrhée modeste sans retentissement grave sur les fonctions digestives, n'attirant donc pas spécialement l'attention.

Chez quelques patients, des hémorragies intestinales, une constipation opiniâtre ou moins rarement une diarrhée sévère, sont plus évocateurs, mais dans notre expérience tout au moins, ils ne constituent pas un facteur léthal et même ne sont qu'exceptionnellement, pour le thérapeute, une préoccupation telle qu'elle oblige à changer ses méthodes de traitement.

L'étude pathologique que nous avons pu faire au cours d'autopsies nous a permis d'observer dans certains cas des troubles d'ordre circulatoire, essentiellement des dilatations capillaires muqueuses, dans d'autres cas des exulcérations par nécrose épithéliale localisée réalisant une colite plus ou moins sévère. La confrontation avec les lésions observées sur biopsies nous permet de penser qu'il s'agit de phénomènes du même ordre.

Les conditions de l'observation autopsique sont critiquables sans nul doute à ce propos, car elles accumulent les causes de désordre au niveau de l'intestin comme ailleurs, et le rôle précis de la chimiothérapie devient de ce fait difficilement démontrable.

Quelques observations cependant ont pu être utilisées avec succès, non seulement parce que les conditions générales de l'étude clinique et pathologique y étaient suggestives, mais aussi, parce que des contrôles avaient pu être faits par biopsies pendant la durée de la maladie, ou qu'un parallélisme avait été noté entre l'évolution des troubles intestinaux et le déroulement des désordres des éléments hématoformateurs.

Il va de soi que les conditions de notre étude ne nous ont permis d'acquérir qu'une vue perspective très approximative de ces lésions et ceci pour des raisons d'ordre bien précis qui se trouvent associées aux précédentes :

- Une première tout d'abord, tient à ce que l'attention des médecins n'est, au cours de la chimiothérapie des cancers que très peu retenue par les désordres intestinaux éventuels, et que les observations pourraient à cet égard être beaucoup plus riches.

- Une deuxième raison tient à ce que les phénomènes de nécrose muqueuse, nécessitent, pour pouvoir être interprétés avec sécurité, une technique absolument rigoureuse et en particulier une autopsie aussi précoce que possible ; il serait souhaitable que des documents prélevés par voie chirurgicale puissent être collectés, qui donneraient sûrement un reflet bien plus fidèle des lésions in vitro que les études nécropsiques.

Il faut enfin tenir compte de ce que, du fait même de la rapidité de la reproduction cellulaire intestinale, les troubles ou les lésions peuvent être très passagers, la réparation peut survenir très vite, enfin de ce que les conditions de terrain, qui sont sans nul doute d'une grande importance dans le déclenchement de cette réparation ou, à l'inverse, dans l'apparition des désordres, varient d'un patient à l'autre, et d'un moment à l'autre de la maladie, même si la chimiothérapie et la maladie cancéreuse elle-même n'ont pas changé.

Nous souhaitons que cette étude puisse être continuée dans l'avenir ; c'est avec ce souci que nous avons envisagé ces difficultés et son importance.

BIBLIOGRAPHIE

- BASERGA

Pathologie origin  rative du tractus digestif.
Panminerva Med, 1960, 2, 475

- TERRASSE J., MOINADE S., ALIX B.

Les intolérances digestives médicamenteuses.
J. Med. Chir. Prat., décembre 1965, 136, n   23-24, 828-833

- RIBET A.

Accidents digestifs d'origine thérapeutique.
Estomac E.M.C., fasc. 9110, A 10, 3-1966.

- CARK P.A., SIA Y.E., HUNTSMAN R.G.

Complications toxiques du traitement par la 6 mercaptopurine.
2 cas de nécrose hépatique et d'ulcérations intestinales.
Brit. Med. J., 1960, 1, 393-395

- GRAMPA G., DUSTIN P. Jr.

Association de l'aminoptérine et de la colchicine et
anomalies nucléaires. Recherches expérimentales sur l'intestin
Tumori, 1953, 39, 63

- ANTONIOLI J.A. et Coll.

Effets du methotrexate in vivo sur l'intestin grêle du rat.
Gastroentérologie, 1966, 106, n   4, 217-224 (bibliographie).

- HUYS J., VAN VAEREN-BERGH P.M. et DEWULF G.L.

Effets secondaires toxiques de la thérapeutique de choc à
l'Endoxan. Expériences cliniques.
Acta Clin. Belg., 1966, 21, n   6, 395-399 (bibliographie).

- SCHIRALDI O., ANGARANO D. et MARANO R.

Etude histologique de l'appareil digestif des sujets traités
par les cytostatiques.
Arch. di lat. Clin. Med, oct. 1963, 40, 145-158

- WONG T. et BENSON W.M.
Toxicité du 5-Fluoro-uracile.
Fed. Proc., 1957, 16, 348

- PAYAN, DUPONT, POTET, DEMAILLE, LEBREUIL
Lésions digestives secondaires aux traitements anticancéreux
en dehors de la cortisone (agents physiques et chimiques).
Laval Médical, avril 1966, 37, n° 4, 367-386 (bibliographie).

- BALLERINI G., ROSI L., CASTOLDI G.L., RICCI N.
Entéropathie expérimentale due au 5 F.U. chez le rat.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1961, 37, 578

- Mc CAFFERY J.F.
Etude de la toxicité et application clinique du 5 fluoro-uracile.
Méd. Journal, Australia, 10 oct. 1964, 51, n° 15, 582-585

- TERRASSE J., MOINADE S., ALIX B.
Intolérances digestives médicamenteuses.
Semaine des Hôpitaux de Paris, juin 1965, 41, n° 30, 1798-1801
(Bibliographie).

- HIATT N., WARNER N.E., FURMAN G., MARCHEY M.
Hyperamylasémie à la moutarde à l'azote et lésions intestinales.
Surgery, avril 1967, 61, n° 4, 596-601

- KNOTHE H.
Comportement de la flore intestinale sous l'action des médicaments chimiothérapiques et utilisation de ces derniers.
Hangenbecks Arch. Klin. Chir. 1962, 301, (Congrès), 198-202

- MUGGIA A.L., WAGMAN E., MILLES S.S., SPIRO M.M.
Réactions des voies gastro-intestinales de la souris vis-à-vis
du 5 fluorouracile.
Am. Journal Pathol., avril 1963, 42, n° 4, 407-411

- RYBAK
Etude au microscope électronique des lésions intestinales.
Lésions produites par le méthotrexate chez la souris.
Gastroenterology, mars 1962. 42, n° 3, 306-318, bibliographie.

- MILLES S.S., MUGGIA A.L., SPIRO H.N.

Altérations histologiques du côlon dues au 5 fluoro-uracile.

Gastro-enterology, octobre 1962, 43, n° 4, 391-399 (bibliographie).

- TRIER J.S.

Altérations morphologiques dues au méthotrexate dans la muqueuse de l'intestin proximal.

Observations microscopiques.

Gastro-Enterology, mars 1962, 42, n° 3, 295-305

43, n° 4, 407-424

(bibliographie).

- BERNIER J.J., BOGNEL C. (Mme), BOGNEL J.C., RAMBAUD J.C.

Lésions du tractus digestif d'origine thérapeutique.

Haval Médical, avril 1966, 37, n° 4, 335-341, (Bibliographie).

- LAMOTTE-BORRILLON

Accidents digestifs d'origine thérapeutique.

Entretiens de Bichat (Médecine) 1964

- SCHMAHL D.

Valeur et danger de la chimiothérapie anticancéreuse.

Deutsche med. Wschr. juillet 1963, 88, n° 30, 1463-1468

(Bibliographie).

- HILWIGI

Vérification du rôle des substances chimiothérapiques dans la responsabilité des lésions cellulaires dans les cultures de tissus.

Zschr. Krebsforsch, 1963, 65, n° 5, 513-523

- KUEMMERLE H.P.

Action secondaire des sulfamides, des antibiotiques et des cytostatiques.

Médecine et Hygiène, 17 oct. 1962, n° 566, 790-792

- DOMAGK G.

Modifications histologiques des tumeurs expérimentales et humaines après cytostatiques.

Deutsche Med Wschr. 25 mai 1956, 81, n° 21, 801-806

- BERNARD J.

Accidents secondaires des chimiothérapies anticancéreuses".

Médecine et Hygiène 24 mars 1965, 23, n° 680, 290-292

- DEBRAY J.

Accidents du traitement par le Misulban.

Entretiens de Bichat (Thérapeutique), 1964, 9-10.

- KLEPPING Cl.

Accidents de la chimiothérapie anticancéreuse.

Revue Médicale de Dijon, déc. 1966, 1, n° 4, 223-225

- LANDING B.H. et Coll.

Action pathologique générale des moutardes azotées et comparaison de la toxicité. Structure chimiques et effets cytotoxiques avec référence à la chimiothérapie des tumeurs.

Cancer, 1949, 2, 1055

- CASTOLDI et MALACARNE

Aspects cytochimiques et cytogénétiques du gigantisme cellulaire provoqué par les antimitotiques.

Nouvelle Revue française d'Héματο-ogie, mai Juin 1964, 4, n° 3, 395-408

- ROBERT J., BARBIER P., MANASTER J.

Lésions du tube digestif après chimiothérapie du cancer.

Acta gastro-enterologica Belgica, mai-juin 1966, 29, n° 5-6, 589-606 (bibliographie).

- BOQUIEN Y. et MINICONI P.

Accidents intestinaux d'origine thérapeutique.

Semaine des Hôpitaux de Paris, 14 décembre 1963, 39, n° 56, 2748-2753

- TOURNEUR R., GRIVAUX M., LAMOTTE-BARILLON S.

Intolérances digestives à la digitaline, aux cytostatiques et à diverses thérapeutiques.

Semaine des Hôpitaux, 14 oct. 1964, 40, n° 44, 2351-2356 (Bibliographie).

- MYREN J., LUKETT G.C., CEBALLOS R., SACHS E., HIRSCHOWITZ
Action de la colchicine sur les deshydrogénases de la muqueuse
intestinale.
Am. J. Dig. Dis., mai 1966, 11, n° 5, 395-403 (bibliographie).

- STERNBERG S.S., PHILIP F.S.
Atasérine, étude pathologiques et pharmacologiques.
Cancer, 1957, 10, 889

- TAYLOR S.G., HASS G., CRUMRINE J.L., SLAUGHTER D.P.
Réactions toxiques dues au traitement par l'aminoptérine chez
des patients ayant des néoplasmes évolués.
Cancer, 1950, 3, 493-503

- VAITKEVICIUS V.K., TALLEY R.W., TUCKER J.L., BRENNAN M.J.
Etudes cytologiques et chimiques, pendant le traitement des
cancers étendus par la vincaléucoblastine.
Cancer, 1962, 15, 294-306

- FLEISCHMANN E., KARRER K.
Effets secondaires des sulfamides, antibiotiques et cytostatiques.
Strolenthérapie, mars 1961, 114, n° 3, 460

- CASTOLDI G.L., SCAPOLI GL.
La dysplasie cytologique aux antimitotiques.
Arch. Italiano di Patol. et di Clin. dei Tumori.
1966, 9, 3-42

- DUSTIN P. Jr.
Lésions cellulaires provoquées par les acides 4-amino-ptéroyl-
glutamiques chez la souris.
Revue d'hématologie, 1950, 5, 603

- JACOBSON W.
Le mode d'action des antagonistes de l'acide folique sur les
cellules.
Journal physiol., 1954, 123, 603

- VITALE J.J. et Coll.

Action de l'administration de l'aminoptérine sur la respiration et la morphologie de la muqueuse gastro-intestinale des rats.

J. Lab. Clin. Méd., 1954, 43, 573.

- WILLIAMS A.W.

Etude en microscopie optique et électronique de l'action de l'acide 4 aminoptéroyl-glutamique sur la membrane muqueuse de l'intestin grêle du rat.

Gut. , 1961, 2, 346

- BASTRUP-MADSEN P.

Action de quelques anticancéreux sur la division cellulaire.

Acta Radiol., déc. 1951, 36, n° 6, 452-460.

- GERLICH N.

Dangers du traitement cytostatique.

Strolenthérapie 1959, suppl. 41, 112-115

- BRUSTOLON A., MONTELLA A.

Cytostatiques et formation d'anticorps.

Arch. Tisiol. fev. 1965, 20, n° 2, 155-160

- BIESELE J.J.

Etude du mécanisme de l'action antimitotique par observation des cellules cancéreuses et de leurs réponses individuelles aux antimétabolites.

Path. et Biol. (Suppl. Sem. Hôp. Paris), mars 1961, 9, n° 5-6, 466-473

- DIXON P., BETTERIDGE T.J.

Aspects clinique et anatomopathologique de la chimiothérapie cancéreuse.

Proc. Roy. Soc. Med., nov. 62, 55, n° 11, 921-929

- PHILLIPS F.S., THIERSCH J.B.

Etude de l'action de l'acide 4 amino-ptéroyl-glutamique chez les rats et les souris.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1949, 95, 303

- PHILLIPS F.S., THIERSCH J.B., FERGUSON F.C. Jr.

Etudes de l'action de l'acide 4-amino-ptéroyl-glutamique et de ses

Ann. New-York. Acad. Sc., 1950, 52, 1349

- STERNBERG S.S., PHILLIPS F.S., SCHOLLER J.

Effets pharmacologiques et pathologiques des agents alkylants.

Ann. New-York. Sc., 1958, 68, 811-825

Accidents digestifs d'origine médicamenteuse.

Gazette Médicale juin 1965.

Les substances toxiques cytostatiques combinées à l'application des rayons X

(Article allemand).

P L A N

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>HISTORIQUE</u>	3
Radiothérapie	
Curiethérapie	
Chimiothérapie.	
<u>GENERALITES</u>	9
Mode d'action des antimitotiques.	
Toxicité des antimitotiques	
Clinique	
Histopathologique	
<u>EXPERIENCES PERSONNELLES</u>	17
Tableau général	
Anatomo-pathologie avec étude détaillée de	
10 observations :	
3 biopsies	
7 autopsies	
<u>DISCUSSION</u>	46
Généralités	
Synthèse des lésions	
Siège	
Aspect	
Corrélations cliniques et thérapeutiques	
Comparaison entre biopsies et autopsies	
Diagnostic différentiel	
Causes favorisantes	
Evolution	

<u>PREVENTION THERAPEUTIQUE</u>	57
Signes prémonitoires	
Signes d'aggravation	
Prévention éventuelle	
<u>CONCLUSION</u>	60
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	64

---o---

VU, le Doyen de la Faculté,
G. BROUET

VU, le Président de Thèse,
Professeur CORNET

VU et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

